

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Epirubicin Rivopharm 2 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter raztopine za injiciranje vsebuje 2 mg epirubicinijevega klorida.

Ena 5 ml viala zdravila Epirubicin Rivopharm 2 mg/ml raztopine za injiciranje vsebuje 10 mg epirubicinijevega klorida, kar ustreza 9,35 mg epirubicina.

Ena 10 ml viala zdravila Epirubicin Rivopharm 2 mg/ml raztopine za injiciranje vsebuje 20 mg epirubicinijevega klorida, kar ustreza 18,7 mg epirubicina.

Ena 25 ml viala zdravila Epirubicin Rivopharm 2 mg/ml raztopine za injiciranje vsebuje 50 mg epirubicinijevega klorida, kar ustreza 46,75 mg epirubicina.

Ena 50 ml viala zdravila Epirubicin Rivopharm 2 mg/ml raztopine za injiciranje vsebuje 100 mg epirubicinijevega klorida, kar ustreza 93,5 mg epirubicina.

Ena 100 ml viala zdravila Epirubicin Rivopharm 2 mg/ml raztopine za injiciranje vsebuje 200 mg epirubicinijevega klorida, kar ustreza 187 mg epirubicina.

Pomožna snov z znanim učinkom: Vsebuje 3,54 mg natrija/ml (0,154 mmol) (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje.

Bistra rdeča raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Epirubicin se uporablja za zdravljenje različnih novotvorb, med katerimi so:

- karcinom dojke
- napredovali rak jajčnika
- rak želodca
- drobnocelični pljučni rak

Intravezikalno uporabljeni epirubicin koristi pri zdravljenju:

- papilarnega prehodnoceličnega karcinoma sečnega mehurja
- *carcinoma in situ* sečnega mehurja
- preprečevanju ponovitev površinskega karcinoma sečnega mehurja po transuretralni resekciji

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Epirubicin Rivopharm je namenjeno samo za intravensko ali intravezikalno uporabo.

Pediatrična populacija

Podatkov o varnosti in učinkovitosti pri otrocih ni.

Intravenska uporaba

Najprej preverite, da je igla pravilno nameščena v veni. Potem je priporočljivo, da zdravilo Epirubicin Rivopharm aplicirate po sistemu prosto tekoče intravenske infuzije fiziološke raztopine. Poskrbeti je treba, da ne pride do ekstrasvazacije (glejte poglavje 4.4). V primeru ekstrasvazacije morate apliciranje nemudoma ustaviti.

Običajni odmerek

Če epirubicinijev klorid uporabljate v monoterapiji, je priporočeni odmerek za odrasle od 60 do 90 mg/m² telesne površine. Epirubicinijev klorid je treba injicirati intravensko v teku 3 do 5 minut. Odmerek je treba ponavljati v 21-dnevnih presledkih, odvisno od bolnikovega hematomedularnega stanja. Če se pojavijo znaki toksičnosti, vključno s hudo nevtropenijo/febrilno nevtropenijo in trombocitopenijo (ki lahko traja 21. dan), morate prilagoditi odmerek ali odložiti uporabo naslednjega odmerka.

Velik odmerek

Monoterapijo z epirubicinijevim kloridom pri visokoodmernem zdravljenju pljučnega raka je treba aplicirati po naslednji shemi:

- Drobnocelični pljučni rak (predhodno nezdravljen): 120 mg/m² 1. dan, vsake 3 tedne.

Za visokoodmerno zdravljenje je mogoče epirubicinijev klorid dati kot intravenski bolus v 3 do 5 minutah, ali kot infuzijo, ki traja do 30 minut.

Rak dojke

Za adjuvantno zdravljenje bolnic z zgodnjim rakom dojke in pozitivnimi bezgavkami so priporočljivi intravenski odmerki epirubicinijevega klorida od 100 mg/m² (v enem odmerku 1. dan) do 120 mg/m² (v dveh deljenih odmerkih na 1. in 8. dan) vsake 3 do 4 tedne, v kombinaciji z intravenskim ciklofosfamidom in 5-fluorouracilom in peroralnim tamoksifenom.

Nižji odmerki (od 60 do 75 mg/m² za konvencionalno zdravljenje in od 105 do 120 mg/m² za visokoodmerno zdravljenje) so priporočljivi za bolnice, ki imajo okvarjeno delovanje kostnega mozga zaradi predhodne kemoterapije ali obsevanja, starosti ali neoplastične infiltracije kostnega mozga. Celotni odmerek za cikel je mogoče porazdeliti na 2 do 3 zaporedne dneve.

V monoterapiji in kombinirani kemoterapiji različnih tumorjev se pogosto uporabljajo naslednji odmerki epirubicinijevega klorida:

Indikacija	Odmerek epirubicinijevega klorida (mg/m²)^a	
	Monoterapija	Kombinirano zdravljenje
Napredoval rak jajčnika	60–90	50–100
Rak želodca	60–90	50
Drobnocelični pljučni rak	120	120
Rak sečnega mehurja	50 mg/50 ml ali 80 mg/50 ml (<i>carcinoma in situ</i>) Profilaksa: 50 mg/50 ml vsak teden 4 tedne, nato vsak mesec 11 mesecev	

^a Odmerki se na splošno dajejo 1. dan ali 1., 2. in 3. dan v 21-dnevnih presledkih

Kombinirano zdravljenje

Če je epirubicinijev klorid uporabljen v kombinaciji z drugimi citotoksičnimi zdravili, morate odmerek ustrezno zmanjšati. Pogosto uporabljene odmerke prikazuje zgornja tabela.

Okvarjeno delovanje jeter

Glavna pot odstranjevanja epirubicina je hepatobiliarni sistem. Bolnikom z okvarjenim delovanjem jeter morate odmerek zmanjšati glede na koncentracijo bilirubina v serumu ali AST takole:

V primeru blage okvare delovanja jeter (bilirubin: 1.4-3 mg/100ml) je potrebno odmerek zmanjšati za 50%, medtem ko je v primeru hude okvare delovanja jeter (bilirubin > 3 mg/100 ml) potrebno odmerek zmanjšati za 75%.

AST*)	Zmanjšanje odmerka
2- do 5 kratna zgornja normalna meja	50 %
> 5 kratna zgornja normalna meja	75 %

*)Aspartat-aminotransferaza (oz. serumska glutamat-oksaloacetat transaminaza)

Okvarjeno delovanje ledvic

Skozi ledvice se izloči le malo epirubicina, zato pri zmerni okvari ledvic odmerka ni treba zmanjšati. Kljub temu utegne biti potrebna prilagoditev odmerka pri bolnikih, ki imajo koncentracijo kreatinina v serumu > 5 mg/dl.

Intravezikalna uporaba

Epirubicinijev klorid lahko uporabite intravezikalno za zdravljenje površinskega raka sečnega mehurja in *carcinoma in situ*. Ne smete pa ga dajati intravezikalno za zdravljenje invazivnih tumorjev, ki so prodrli v steno sečnega mehurja; v takšnih okoliščinah sta primernejša sistemsko zdravljenje ali operacija (glejte poglavje 4.3). Epirubicinijev klorid so uspešno uporabljali intravezikalno tudi kot profilaktično zdravilo po transuretralni resekciji površinskih tumorjev za preprečitev recidiva.

Za zdravljenje površinskega raka sečnega mehurja je priporočljiva naslednja shema (ob uporabi spodnje tabele za razredčenje):

Instilacija 50 mg/50 ml (razredčeno s fiziološko raztopino ali sterilno destilirano vodo) enkrat na teden 8 tednov. Če se pojavijo lokalni toksični učinki, je odmerek priporočljivo zmanjšati na 30 mg/50 ml.

Carcinoma in situ: Do 80 mg/50 ml (odvisno od individualnega bolnikovega prenašanja).

Za profilakso: 4 tedenske uporabe 50 mg/50 ml in potem 11 mesečnih instilacij enakega odmerka.

Tabela razredčenj za raztopine, namenjene instiliranju v sečni mehur

Potrební odmerek epirubicinijevega klorida	Količina raztopine za injiciranje epirubicinijevega klorida 2 mg/ml	Količina topila (sterilne vode za injekcije ali 0,9 % sterilne fiziološke raztopine)	Celotna količina za instiliranje v sečni mehur
30 mg	15 ml	35 ml	50 ml
50 mg	25 ml	25 ml	50 ml
80 mg	40 ml	10 ml	50 ml

Raztopina mora ostati v sečnem mehurju od 1 do 2 uri. Da ne bi prišlo do nepotrebnega razredčenja z urinom, morate bolniku naročiti, naj 12 ur pred instilacijo ničesar ne pije. Ko je raztopina v sečnem

mehurju, se mora bolnik občasno obračati (rotirati); naročiti mu morate, naj gre ob koncu navedenega časa na vodo (izprazni sečni mehur).

4.3 Kontraindikacije

Kontraindikacije za uporabo zdravila Epirubicin Rivopharm so:

- Preobčutljivost za učinkovino ali katerokoli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1.
- Preobčutljivost za druge antracikline ali antracendione.
- Dojenje.

Intravenska uporaba:

- Persistentna mielosupresija.
- Izrazita mielosupresija zaradi predhodnega zdravljenja z antineoplastičnimi zdravili ali obsevanjem.
- Predhodna zdravljenja z največjimi kumulativnimi odmerki epirubicina in/ali drugih antraciklinov (npr. doksorubicin ali daunorubicin) oz. antracendionov (glejte poglavje 4.4).
- Prizadetost srca zdaj ali v anamnezi vključno z:
 - srčnim popuščanjem IV. stopnje po NYHA (New York Heart Association),
 - akutnim miokardnim infarktom ali predhodnim miokardnim infarktom z rezidualnim srčnim popuščanjem III. ali IV. stopnje po NYHA,
 - akutna vnetna bolezen srca
 - aritmija z resnimi hemodinamskimi posledicami
- Nestabilna angina pectoris.
- Kardiomiopatija.
- Akutne sistemske okužbe.
- Huda okvara jeter.

Kontraindikacije za intravezikalno uporabo zdravila Epirubicin Rivopharm so:

- Okužbe sečil.
- Hematurija.
- Invazivni tumorji, ki prodirajo v sečni mehur.
- Katetrizacijske težave.
- Vnetje sečnega mehurja.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno: Zdravilo Epirubicin Rivopharm je dovoljeno uporabiti le pod nadzorstvom usposobljenega zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo citotoksičnih zdravil. Zlahka mora biti na voljo diagnostična in terapevtska oprema, ki omogoča izvajanje terapije in obvladanje morebitnih zapletov zaradi mielosupresije, zlasti po zdravljenju z večjimi odmerki epirubicina.

Pred začetkom zdravljenja z epirubicinom si morajo bolniki opomoči od akutnih toksičnih učinkov predhodnega citotoksičnega zdravljenja (npr. hudega stomatitisa ali mukozitisa, nevtropenije, trombocitopenije in generaliziranih okužb).

Zdravljenje z velikimi odmerki epirubicina (npr. ≥ 90 mg/m² na 3 do 4 tedne) na splošno povzroči podobne neželene učinke kot zdravljenje s standardnimi odmerki (< 90 mg/m² na 3 do 4 tedne), toda resnost nevtropenije in stomatitisa/mukozitisa je lahko večja. Med zdravljenjem z velikimi odmerki epirubicin je treba posebno pozornost nameniti možnim kliničnim zapletom zaradi hude mielosupresije.

Delovanje srca: Kardiotoksičnost je tveganje antraciklinskega zdravljenja, ki se lahko izrazi z zgodnjimi (tj. akutnimi) ali poznimi (tj. zakasnelimi) dogodki.

Zgodnji (tj. akutni) učinki: Zgodnji kardiotoksični učinki epirubicina obsegajo predvsem sinusno tahikardijo in/ali nepravilnosti na elektrokardiogramu (EKG), npr. nespecifične spremembe segmenta ST-T. Opisane so tudi tahiaritmije, vključno z ventrikularnimi ekstrasistolami in ventrikularno tahikardijo, bradikardija ter atrioventrikularni in kračni blok. Ti učinki po navadi ne napovedujejo poznejšega nastanka zapoznelih kardiotoksičnih učinkov, so redko klinično pomembni in na splošno niso razlog za prekinitev zdravljenja z epirubicinom.

Pozni (tj. zapozneli) učinki: Zapozneli kardiotoksični učinki se po navadi pojavijo pozno med zdravljenjem z epirubicinom ali v 2 do 3 mesecih po koncu zdravljenja, opisani pa so bili tudi še pozneje (več mesecev do več let po koncu zdravljenja). Zapoznela kardiomiopatija se kaže z zmanjšanjem iztisnega deleža levega prekata (LVEF) in/ali znaki in simptomi kongestivnega srčnega popuščanja, npr. z dispnejo, pljučnim edemom, hipostatskimi edemi, kardiomegalijo, hepatomegalijo, oligurijo, ascitesom, plevralnim izlivom in galopnim ritmom. Smrtno nevarno kongestivno srčno popuščanje je najhujša oblika antraciklinske kardiomiopatije in predstavlja tisti toksični učinek zdravila, ki omejuje kumulativni odmerek. Srčno popuščanje se lahko pojavi še več tednov po prenehanju zdravljenja z epirubicinom in je lahko neodzivno za specifično farmakoterapijo.

Pri ugotavljanju največjega kumulativnega odmerka epirubicina je treba upoštevati morebitno sočasno zdravljenje s potencialno kardiotoksičnimi zdravili. Tako pri konvencionalni kot visokoodmerni uporabi epirubicina je dovoljen kumulativni odmerek 900 mg/m² preseči le izredno previdno. Nad to ravno se zelo poveča tveganje ireverzibilnega kongestivnega srčnega popuščanja (glejte poglavje 5.1). Pred vsakim ciklusom zdravljenja in po njem je priporočljivo posneti EKG. Praviloma prehodne in reverzibilne spremembe na EKG (npr. sploščanje ali inverzije vala T, depresija spojnice ST ali pojav aritmij) niso nujno indikacija za prekinitev zdravljenja.

Delovanje srca je treba oceniti pred zdravljenjem z epirubicinom in ga je treba kontrolirati ves čas zdravljenja, da bi čim bolj zmanjšali tveganje pojava hude okvare srca.

Kardiomiopatijo, ki jo povzročijo antraciklini, spremlja trajno znižanje voltaže QRS, podaljšanje sistoličnega intervala (PEP/LVET) prek normalnih meja in zmanjšanje iztisnega deleža. Bolnikom, ki dobivajo epirubicin, je izredno pomembno kontrolirati srce; za ocenjevanje delovanja srca je priporočljivo uporabiti neinvazivne postopke. Spremembe na EKG lahko nakazujejo antraciklinsko kardiomiopatijo, vendar EKG ni ne senzitivna ne specifična metoda za spremljanje antraciklinske kardiotoksičnosti.

Pri bolnikih, ki so prejeli trastuzumab sam ali v kombinaciji z antraciklini, npr. z epirubicinom, so opažali srčno popuščanje (razred II-IV po NYHA [*New York Heart Association*]). Srčno popuščanje je lahko zmerno do hudo in je bilo povezano s smrtnimi primeri. Trastuzumaba se ne sme uporabljati v kombinaciji z antraciklini, npr. z epirubicinom, razen v dobro nadzorovanih kliničnih preskušanjih z nadzorom delovanja srca. Tveganje za kardiotoksične učinke med zdravljenjem s trastuzumabom obstaja tudi pri bolnikih, ki so predhodno prejeli antracikline, čeprav je tveganje v takšnem primeru manjše kot med sočasno uporabo trastuzumaba in antraciklinov.

Razpolovni čas trastuzumaba je približno 28-38 dni, zato lahko trastuzumab ostane v obtoku še 27 tednov po koncu zdravljenja s trastuzumabom. Bolniki, ki po prenehanju uporabe trastuzumaba prejema antracikline, npr. epirubicin, imajo morda večje tveganje za kardiotoksične učinke. Če je mogoče, naj zdravniki ne uporabljajo antraciklinskega zdravljenja do 27 tednov po koncu uporabe trastuzumaba. V primeru uporabe antraciklinov, npr. epirubicina, je treba natančno nadzorovati bolnikovo delovanje srca.

Če se med zdravljenjem s trastuzumabom po zdravljenju z epirubicinom pojavi simptomatsko srčno popuščanje, ga je treba zdraviti s standardnimi zdravili, ki se uporabljajo v ta namen.

Tveganje resne okvare srca je mogoče zmanjšati z rednim spremljanjem iztisnega deleža levega prekata (LVEF) med zdravljenjem; uporabo epirubicina je treba prekiniti nemudoma ob prvem znaku prizadetega delovanja. Prednostna metoda za ponavljajoče se spremljanje delovanja srca je ocena LVEF z multiplo proženo radionuklidno angiografijo (MUGA) ali ehokardiografijo. Priporočljiva je izhodiščna ocena srca z EKG ter MUGA ali ehokardiografijo, zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja izrazitejših kardiotsičnih učinkov. Ocenjevanje LVEF z MUGA ali ehokardiografijo je treba ponavljati, zlasti pri večjih kumulativnih odmerkih antraciklinov. Postopek ugotavljanja mora biti enak ves čas spremljanja. Posebej natančno je treba kontrolirati delovanje srca pri bolnikih z dejavniki tveganja, zlasti predhodno uporabo antraciklinov ali antracendionov.

Glede na tveganje za kardiomiopatijo se sme kumulativni odmerek 900 mg/m² epirubicina preseči le izredno previdno.

Med dejavniki tveganja za kardiotsične učinke so aktivna ali mirujoča kardiovaskularna bolezen, predhodna ali sočasna radioterapija v predelu mediastinuma/perikarda, predhodno zdravljenje z drugimi antraciklini ali antracendioni in sočasna uporaba drugih zdravil, ki lahko zmanjšajo krčljivost srca, ali kardiotsičnih zdravil (npr. trastuzumaba) (glejte poglavje 4.5). Povečano tveganje je pri starejših bolnikih.

Delovanje srca je treba posebej natančno nadzorovati pri bolnikih, ki dobijo velike kumulativne odmerke, in pri bolnikih z dejavniki tveganja. Vendar se lahko kardiotsični učinki epirubicina pojavijo tudi pri manjših kumulativnih odmerkih (< 900 mg/m²), ne glede na to, ali bolnik ima srčne dejavnike tveganja ali ne. Toksičnost epirubicina in drugih antraciklinov ali antracendionov je verjetno aditivna. V primeru srčne insuficience je treba zdravljenje z epirubicinom prekiniti.

Motnje reprodukcije: Epirubicin lahko učinkuje genotoksično. Zato morajo moški bolniki med zdravljenjem z epirubicinom uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito. Ker lahko zdravljenje z epirubicinom povzroči neplodnost, morajo takšni bolniki pred zdravljenjem poiskati nasvet o shranitvi semena, če je to primerno in če je ta možnost na voljo.

Ženske med zdravljenjem z epirubicinom ne smejo zanositi. Moški in ženske, zdravljeni z epirubicinom, morajo uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito. Bolnikom in bolnicam, ki želijo imeti otroke po koncu zdravljenja, je treba priporočiti, naj opravijo genetsko svetovanje, če je to primerno in je na voljo (glejte poglavje 4.6).

Učinki na mestu injiciranja: Injiciranje v majhne žile ali večkratno injiciranje v isto veno lahko povzroči fleboskleroza. Upoštevanje priporočenih postopkov za dajanje lahko minimalizira tveganje flebitisa/tromboflebitisa na mestu injiciranja (glejte poglavje 4.2).

Ekstravazacija: Ekstravazacija epirubicina med intravenskim injiciranjem lahko povzroči lokalno bolečino, hude poškodbe tkiva (nastajanje vezikul, hudo flegmono) in nekrozo. Če se med intravenskim dajanjem epirubicina pojavijo znaki ali simptomi ekstravazacije, je treba infundiranje nemudoma končati. Neželeni učinek ekstravazacije antraciklinov se lahko prepreči ali zmanjša s takojšnjim specifičnim zdravljenjem na primer z deksrazoksanom (prosimo glejte indikacijska področja). Bolniku je bolečine mogoče olajšati z ohladitvijo prizadetega predela in hlajenjem, uporabo hialuronske kisline in DMSO. Bolnika je treba v nadaljnjem obdobju natančno nadzorovati, kajti nekroza se lahko pojavi več tednov po ekstravazaciji. V primeru potrebe se je treba posvetovati s plastičnim kirurgom glede možne ekscizije.

Hematotoksični učinki: Tako kot druga citotoksična zdravila lahko tudi epirubicin povzroči mielosupresijo. Med zdravljenjem z epirubicinom je treba pred in med vsakim ciklusom zdravljenja natančno nadzirati število eritrocitov, levkocitov, nevtrofilcev in trombocitov. Od odmerka odvisna, reverzibilna levkopenija in/ali granulocitopenija (nevtropenija) je prevladujoča manifestacija

hematotoksičnosti epirubicina in je najpogostejši akutni toksični učinek tega zdravila, ki omejuje odmerke. Levkopenija in nevtropenija sta praviloma hujši med uporabo shem z velikimi odmerki; večinoma sta najizrazitejši od 10 do 14 dni po uporabi zdravila. Po navadi sta prehodni in število levkocitov/nevtrofilcev se večinoma normalizira do 21. dne. Pojavita se lahko tudi trombocitopenija (< 100.000 trombocitov/mm³) in anemija. Med kliničnimi posledicami hude mielosupresije so zvišana telesna temperatura, okužbe, sepsa/septikemija, septični šok, krvavitev, tkivna hipoksija ali smrt.

Sekundarna levkemija: Med zdravljenjem z antraciklini, vključno z epirubicinom, je opisana sekundarna levkemija, s predlevkemično fazo ali brez nje. Sekundarna levkemija je pogostejša, če so takšna zdravila uporabljena v kombinaciji z antineoplastičnimi zdravili, ki poškodujejo DNA, v kombinaciji z obsevanjem, če so uporabljena pri bolnikih, ki so bili pred tem intenzivno zdravljeni s citotoksičnimi zdravili, in po povečanju odmerka antraciklinov. Takšne levkemije imajo lahko od 1- do 3-letno obdobje latence (glejte poglavje 5.1).

Sindrom tumorske lize: Tako kot druga citotoksična zdravila lahko tudi epirubicin povzroči hiperurikemijo zaradi obsežne presnove purina, ki spremlja hitro, medikamentozno povzročeno lizo neoplastičnih celic (sindrom tumorske lize). Zato morate po začetku zdravljenja nadzorovati koncentracijo sečne kisline v krvi, kalij, kalcijev fosfat in kreatinin, da bi ta pojav odkrili in ustrezno zdravili. Možne zaplete sindroma tumorske lize je mogoče omejiti na najmanjšo mero s hidracijo, alkalizacijo urina in profilakso z alopurinolom za preprečitev hiperurikemije.

Imunosupresivni učinki/večja dovzetnost za okužbe: Uporaba živih ali živih oslabljenih cepiv lahko pri bolnikih, ki so imunsko oslabei zaradi kemoterapevtikov (vključno z epirubicinom), povzroči hude okužbe ali okužbe s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.5). Cepljenju z živimi cepivi se je pri bolnikih, ki prejemajo epirubicin, potrebno izogibati. Lahko se uporabi mrtva ali inaktivirana cepiva, vendar je lahko odziv nanje zmanjšan.

Prebavni: Epirubicin je emetogen. Mukozitis/stomatitis se praviloma pojavita zgodaj po uporabi zdravila ter lahko v hudih primerih v nekaj dneh napredujeta v razjede sluznice. Večina bolnikov si po tem neželenem učinku opomore do tretjega tedna zdravljenja.

Delovanje jeter: Epirubicin se odstrani predvsem prek jeter. Pred začetkom zdravljenja z epirubicinom in po možnosti med zdravljenjem morate spremljati delovanje jeter (AST, SGT, alkalno fosfatazo, celotni bilirubin v serumu). Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter je lahko očistek zdravila manjši in toksični učinki v celoti se lahko povečajo. Takšnim bolnikom je priporočljivo zmanjšati odmerek (glejte poglavje 4.2 in 5.2). Bolniki s hudo okvaro jeter ne smejo dobiti epirubicina (glejte poglavje 4.3).

Delovanje ledvic: Pred zdravljenjem in redno med zdravljenjem morate kontrolirati koncentracijo kreatinina v serumu. Bolnikom, ki imajo zvišan kreatinin v serumu (> 5 mg/dl), naj bi odmerek zmanjšali (glejte poglavje 4.2).

Drugo: Kot pri vseh citotoksičnih sredstvih so bili sočasno z uporabo epirubicina opisani tromboflebitični in tromboembolični pojavi, vključno s pljučno embolijo (v nekaterih primerih s smrtnim izidom).

En do dva dneva po uporabi epirubicina je urin lahko rdeče obarvan.

Dodatna opozorila in previdnostni ukrepi za druge poti uporabe

Intravezikalna uporaba: Uporaba epirubicina lahko povzroči simptome kemičnega cistitisa (npr. dizurijo, poliurijo, nikturijo, strangurijo, hematurijo, nelagodje v mehurju, nekrozo stene mehurja) in

konstrikcijo mehurja. Posebno pozornost je treba nameniti katetrizacijskim težavam (npr. obstrukciji ureterja zaradi masivnih intravezikalnih tumorjev).

Intraarterijska uporaba: Intraarterijska uporaba epirubicina (transkatetska arterijska embolizacija za lokalizirana ali regionalna zdravljenja primarnega karcinoma jetrnih celic ali jetrnih metastaz) lahko povzroči (poleg sistemskih toksičnih učinkov, ki so kvalitativno podobni kot po intravenski uporabi epirubicina) lokalizirane ali regionalne dogodke. Med takšnimi so gastro-duodenalne razjede (verjetno zaradi refluksa zdravil v želodčno arterijo) in zožitev žolčnih vodov zaradi medikamentoznega sklerozirajočega holangitisa. Ta pot uporabe lahko povzroči razširjeno nekrozo perfundiranega tkiva.

Zdravilo Epirubicin Rivopharm vsebuje 3,54 mg natrija na mililiter. To je potrebno upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z zmanjšanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Epirubicin se v glavnem uporablja v kombinaciji z drugimi citotoksičnimi zdravili. Pojavijo se lahko aditivni toksični učinki, zlasti učinki na kostni mozeg, hematološki učinki in učinki na prebavila (glejte poglavje 4.4). Če bolnik dobiva epirubicin v kombinirani kemoterapiji z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo kardiotoksične učinke (npr. s 5-fluorouracilom, ciklofosfamidom, cisplatinom, taksani), če ga dobiva sočasno z (ali pred) radioterapijo mediastinalnega predela, ali če ga dobiva sočasno z drugimi kardioaktivnimi spojinami (npr. zaviralci kalcijevih kanalčkov), je treba ves čas zdravljenja nadzorovati delovanje srca.

Epirubicin se izdatno presnovi v jetrih. Spremembe delovanja jeter, nastale zaradi sočasno uporabljenih zdravil, lahko vplivajo na presnovo, farmakokinetiko, terapevtsko učinkovitost in/ali toksičnost epirubicina (glejte poglavje 4.4).

Antraciklinov (vključno z epirubicinom) se ne sme uporabljati v kombinaciji z drugimi kardiotoksičnimi zdravili, razen v primeru natančnega nadzora delovanja bolnikovega srca. Tveganje kardiotoksičnih učinkov je lahko večje tudi pri bolnikih, ki dobivajo antracikline po koncu zdravljenja z drugimi kardiotoksičnimi zdravili, zlasti takšnimi zdravili, ki imajo dolg razpolovni čas (npr. trastuzumab). Razpolovni čas trastuzumaba je približno 28-38 dni in v obtoku lahko ostane do 27 tednov. Če je mogoče, naj zato zdravniki ne uporabljajo zdravljenja na podlagi antraciklinov do 27 tednov po koncu uporabe trastuzumaba. Če so antraciklini uporabljeni pred pretekom tega časa, je priporočljivo natančno nadzorovati delovanje srca.

Pri bolnikih, ki dobivajo epirubicin, se je treba izogniti cepljenjem z živimi cepivi. Uporabiti je mogoče mrtva ali oslABLJENA (inaktivirana) cepiva, toda odziv na takšna cepiva je lahko manjši.

Deksverapamil lahko spremeni farmakokinetiko epirubicina in poveča njegove mielosupresivne učinke.

Ena študija je pokazala, da lahko docetaksel poveča koncentracijo presnovkov epirubicina v plazmi, če je uporabljen tik po epirubicinu.

Sočasna uporaba interferona α_2b lahko zmanjša terminalni eliminacijski razpolovni čas in celotni očistek epirubicina.

Če je paklitaksel uporabljen pred epirubicinom, lahko povzroči večjo koncentracijo nespremenjenega epirubicina in njegovih presnovkov (npr. epirubicinola) v plazmi, vendar presnovki niso ne aktivni ne toksični. Sočasna uporaba paklitaksela ali docetaksela ni vplivala na farmakokinetiko epirubicina, če je bil epirubicin uporabljen pred taksanom. Ena študija je pokazala, da epirubicin zmanjša očistek

paklitaksela. To kombinacijo je mogoče uporabiti v primeru zamika dajanja med dvema zdraviloma. Med infundiranjem epirubicina in infundiranjem paklitaksela mora miniti vsaj 24 ur.

Kinin lahko pospeši uvodno porazdelitev epirubicina iz krvi v tkiva in lahko vpliva na particioniranje epirubicina v eritrocitih.

Uporaba cimetidina 400 mg dvakrat na dan pred epirubicinom v odmerku 100 mg/m² vsake 3 tedne je povečala AUC epirubicina za 50 % in AUC epirubicinola za 41 % (vrednost p za to, drugo spremembo je < 0,05). AUC 7-deoksidoksorubicinol-aglikona in krvni pretok skozi jetra se nista zmanjšala, zato rezultatov ni mogoče pojasniti z zmanjšanim delovanjem citokroma P-450. Med zdravljenjem z epirubicinom je treba uporabo cimetidina prekiniti.

V primeru zdravljenja ali predhodnega zdravljenja z zdravili, ki vplivajo na kostni mozeg (tj. s citostatiki, sulfonamidi, kloramfenikolom, difenilhidantoinom, amidopiridinskimi derivati, antiretrovirusnimi zdravili), je treba upoštevati možnost za izrazito moteno hematopoezo.

Povečana mielosupresija se lahko pojavi pri bolnikih, ki prejemajo kombinirano terapijo antraciklinov in deksrazoksana.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ženske v rodni dobi naj se med zdravljenjem izogibajo zanositvi in naj zato uporabljajo zanesljivo kontracepcijo.

Eksperimentalni podatki pri živalih kažejo, da lahko pri nosečnici uporabljeni epirubicin škoduje plodu (glejte poglavje 5.3). Če je epirubicin uporabljen med nosečnostjo ali če bolnica med uporabo tega zdravila zanosi, jo je treba seznaniti z možnimi nevarnostmi za plod. Razmisliti je treba o genetskem svetovanju.

Dokončnih podatkov o tem, ali lahko epirubicin povzroči teratogenezo, ni. Kot večina drugih zdravil proti raku je bil tudi epirubicin pri živalih mutagen in kancerogen (glejte poglavje 5.3). Študij pri nosečnicah ni. Epirubicin se sme med nosečnostjo uporabiti le, če morebitna korist upravičuje možno tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se epirubicin pri človeku izloča v materino mleko. Matere morajo pred uporabo tega zdravila nehati dojit: številna zdravila, vključno z drugimi antraciklini, se namreč pri človeku izločajo v materinem mleku, epirubicin pa lahko pri dojenih otrocih povzroči resne neželene učinke.

Plodnost

Dokončnih podatkov o tem, ali lahko epirubicin pri človeku zmanjša plodnost, ni.

Epirubicin lahko povzroči kromosomsko okvaro človeških spermatozoidov. Moški, zdravljeni z epirubicinom, morajo uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo. Če je primerno in mogoče, naj se posvetujejo o shranitvi semena, kajti zdravljenje lahko povzroči ireverzibilno neplodnost. Moške in ženske, ki prejemajo epirubicin, je treba seznaniti z možnostjo neželenih učinkov zdravila na reprodukcijo. Epirubicin lahko ženskam pred menopavzo povzroči amenorejo ali prezgodnjo menopavzo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Vpliv epirubicina na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji ni bil sistematično ovrednoten. Epirubicin lahko povzroči epizode navzee in bruhanja, to pa lahko prehodno poslabša sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Med zdravljenjem z epirubicinom so opazili in zabeležili naslednje neželene učinke z naslednjimi pogostnostmi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($\leq 1/10.000$), neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Pojav neželenih učinkov je mogoče pričakovati pri več kot 10 % zdravljenih bolnikov. Najpogostejši neželeni učinki so mielosupresija, neželeni učinki na prebavila, anoreksija, alopecija in okužba.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	Pogosti	okužba
	Ni znano	zaradi mielosupresije se lahko pojavijo pljučnica, sepsa in septični šok
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	Redki	akutna limfocitna levkemija, akutna mieloična levkemija. Sekundarna akutna mieloična levkemija (s predlevkemično fazo ali brez nje) pri bolnikih, zdravljenih z epirubicinom v kombinaciji z antineoplastičnimi zdravili, ki poškodujejo DNA. Te levkemije imajo kratko latenco (od 1 do 3 leta)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti	mielosupresija* (levkopenija, granulocitopenija in nevtropenija, anemija in fibrilna nevtropenija)
	Pogosti	trombocitopenija
	Ni znano	pojavi se lahko krvavitev in tkivna hipoksija (zaradi mielosupresije).
Bolezni imunskega sistema	Pogosti	alergijske reakcije po intravezikalni uporabi.
	Redki	anafilaksija (anafilaksija/anafilaktoidne reakcije s šokom ali brez njega, vključno z izpuščajem na koži, srbenjem, zvišano telesno temperaturo in mrzlico).
Presnovne in prehranske motnje	Pogosti	anoreksija, dehidracija.
	Redki	hiperurikemija (kot posledica hitre lize neoplastičnih celic) (glej poglavje 4.4)
Bolezni živčevja	Občasni	glavobol.
	Redki	omotica
Očesne bolezni	Ni znano	konjunktivitis, keratitis

Srčne bolezni	Redki	kardiotoksičnost (nepravilnosti EKG, tahikardija, aritmija, kardiomiopatija, kongestivno srčno popuščanje (dispneja, edemi, povečanje jeter, ascites, pljučni edem, plevralni izliv, galopni ritem), ventrikularna tahikardija, bradikardija, AV blok, kračni blok) (glejte poglavje 4.4).
Žilne bolezni	Pogosti	navali vročine
	Občasni	flebitis, tromboflebitis
	Ni znano	pojavi so se šok in koincidenčni primeri tromboemboličnih dogodkov (vključno s pljučno embolijo (v nekaterih primerih s smrtnim izidom).
Bolezni prebavil	Pogosti	navzea, bruhanje, driska, ki lahko povzroči dehidracijo, izguba apetita in bolečine v trebuhu. Pojavijo se lahko tudi mukozitis (nastane lahko od 5 do 10 dni po začetku zdravljenja in po navadi obsega stomatitis s predeli bolečih erozij, ulceracij in krvavitav, predvsem ob robu jezika in na podjezični sluznici), stomatitis, ezofagitis in hiperpigmentacija ustne sluznice.
	Ni znano	bolečina v ustih, pekoč občutek sluznice
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti	alopecija, ki je ponavadi reverzibilna, se pojavi pri 60 do 90 % zdravljenih bolnikov; spremlja jo odsotnost rasti brade pri moških.
	Občasni	hiperpigmentacija kože in nohtov, eritem, fotosenzibilnost, preobčutljivost obsevane kože (reakcija "pomnjenja obsevanja")
	Redki	urtikarija
	Ni znano	lokalni toksični učinki, izpuščaji, srbenje, kožne spremembe, zardevanje
Bolezni sečil	Zelo pogosti	rdeče obarvanje urina 1 do 2 dneva po uporabi
Motnje reprodukcije in dojk	Redki	amenoreja, azoospermija.
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	pordelost vzdolž vene, v katero je bilo infundirano zdravilo. Lokalni flebitis, fleboskleroza. Lokalne bolečine in nekroza tkiva (po nenamernem paravenskem injiciranju).
	Redki	zvišana telesna temperatura, mrzlica, hiperpireksija, splošno slabo počutje, šibkost
	Ni znano	hud celulitis
Preiskave	Redki	spremenjen nivo transaminaz.

	Ni znano	asimptomatsko zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	Pogosti	Po intravezikalni uporabi so opazili kemični cistitis, ki je v nekaterih primerih hemoragičen. (glejte poglavje 4.4)

*Velike odmerke epirubicina so varno uporabili pri velikem številu nezdravljenih bolnikov z različnimi solidnimi tumorji. Zabeleženi neželeni učinki niso bili nič drugačni kot pri uporabi konvencionalnih odmerkov; izjema je reverzibilna huda nevtropenija (< 500 nevtrofilcev/mm³ < 7 dni), ki se je pojavila pri večini bolnikov. Le malo bolnikov je zaradi hudih infekcijskih zapletov pri visokoodmernem zdravljenju potrebovalo hospitalizacijo in podporno zdravljenje.

Intravezikalna uporaba:

Po intravezikalni instilaciji se reabsorbira le malo učinkovine, zato so hudi sistemski neželeni učinki zdravila in alergijske reakcije redki. Pogosto opisane so lokalne reakcije, npr. pekoč občutek in pogosto uriniranje (polakisurija). Občasno so poročali o bakterijskem ali kemičnem cistitisu (glejte poglavje 4.4). Ti neželeni učinki zdravila so večinoma reverzibilni.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Sektor za farmakovigilanco
 Nacionalni center za farmakovigilanco
 Slovenčeva ulica 22
 SI-1000 Ljubljana
 Tel: +386 (0)8 2000 500
 Faks: +386 (0)8 2000 510
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
 spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Akutno preveliko odmerjanje epirubicina bo povzročilo hudo mielosupresijo (v glavnem levkopenijo in trombocitopenijo) v 10 do 14 dneh, toksične učinke na prebavilih (predvsem mukozitis) in akutne srčne zaplete. Zaznale primere srčnega popuščanja so opazili od več mesecev do več let po koncu zdravljenja z antraciklini (glejte poglavje 4.4). Bolnike je treba natančno opazovati. Če se pojavijo znaki srčnega popuščanja, jih je treba zdraviti v skladu s konvencionalnimi smernicami.

Zdravljenje:

Simptomatsko. Zdravljenje mora biti usmerjeno v podporo bolniku med tem obdobjem; vključuje naj ukrepe, kot so uporaba antibiotikov, transfuzija krvi in izolacija v sterilni sobi. Epirubicina ni mogoče odstraniti z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antraciklinski antibiotiki in sorodne učinkovine. Oznaka ATC: L01DB03

Mehanizem delovanja epirubicina je povezan z njegovo sposobnostjo za vezavo na DNA. Študije na celičnih kulturah so pokazale hitro prodiranje v celico, nabiranje v jedru in zavrtje sinteze nukleinskih kislin ter mitoze. Izkazalo se je, da epirubicin deluje na širok spekter eksperimentalnih tumorjev, med drugimi na levkemije L1210 in P388, sarkome SA180 (solidne in ascitične oblike), melanom B16, karcinom dojke, Lewisov pljučni karcinom in karcinoma kolona 38. Pokazal je tudi delovanje proti človeškim tumorjem, presajenim v atimične gole miši (melanom, karcinomi dojke, pljuč, prostate in jajčnika).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter in ledvic kaže koncentracija v plazmi po intravenskem injiciranju od 60 do 150 mg/m² zdravila trieksponentno upadanje z zelo hitro prvo fazo in počasno terminalno fazo s povprečnim razpolovnim časom okrog 40 ur. Ti odmerki so v mejah farmakokinetične linearnosti, tako glede vrednosti očistka iz plazme kot presnovne poti. Med 60 in 120 mg/m² obstaja obsežna linearna farmakokinetika, 150 mg/m² pa je meja linearne odvisnosti od odmerka. Glavni ugotovljeni presnovki so epirubicinol (13-OH epirubicin) in glukuronidi epirubicina in epirubicinola.

V farmakokinetični študiji bolnikov s karcinomom sečnega mehurja *in situ* je bila koncentracija epirubicina v plazmi po intravezikalni uporabi praviloma nizka (< 10 ng/ml). Glede na to zdravilo nima pomembne sistemske absorpcije. Pri bolnikih z lezijami sluznice sečnega mehurja (npr. tumorjem, cistitisom, operacijami) je mogoče pričakovati večji delež absorpcije.

4'-O-glukuronidacija loči epirubicin od doksorubicina in je morda vzrok za hitrejše odstranjevanje epirubicina in njegovo manjšo toksičnost. Koncentracija glavnega presnovka, 13-OH derivata (epirubicinol), v plazmi je dosledno nižja in skoraj vzporedna koncentraciji nespremenjenega zdravila.

Epirubicin se odstrani predvsem skozi jetra; velik plazemski očistek (0,9 l/min) kaže, da je to počasno odstranjevanje posledica obširne porazdelitve v tkiva. Z urinom se v 48 urah izloči približno 9 do 10 % uporabljenega odmerka.

Glavna pot odstranjevanja je izločanje z žolčem: v 72 urah se v žolču pojavi okrog 40 % uporabljenega odmerka. Zdravilo ne prehaja krvno-možganske pregrade.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Po večkratnem odmerjanju epirubicina so bili ciljni organi pri podganah, kuncih in psih hemolimfopoezni sistem, prebavila, ledvice, jetra in reproduktivni organi. Epirubicin je bil kardiotoksičen tudi pri podganah, kuncih in psih.

Tako kot drugi antraciklini je bil tudi epirubicin pri podganah mutagen, genotoksičen, embriotoksičen in kancerogen.

Pri podganah in kuncih niso zabeležili malformacij, vendar je treba epirubicin obravnavati kot potencialno teratogeno zdravilo, tako kot druge antracikline in citotoksična zdravila.

Študija lokalnega prenašanja pri podganah in miših je pokazala, da ekstravazacija epirubicina povzroči nekrozo tkiva.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Preprečiti morate dolgotrajen stik z vsako raztopino, ki ima alkalen pH (vključno z raztopinami, ki vsebujejo bikarbonat), ker povzroči hidrolizo zdravila. Uporabiti smete le topila, navedena v poglavju 6.6.

Ne raztopine za injiciranje ne razredčene raztopine ne smete mešati z nobenim drugim zdravilom. Opisana je fizikalna inkompatibilnost s heparinom.

Epirubicina ne smete mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila, kot je pakirano za prodajo:
3 leta

Rok uporabnosti po prvem odprtju vsebnika:

Viale so namenjene samo za enkratno uporabo in morebitni preostanek morate po uporabi zavreči. Z mikrobiološkega stališča morate zdravilo uporabiti takoj po prvem predrtju gumijastega zamaška. Če ni uporabljeno takoj, so čas in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika.

Rok uporabnosti po razredčenju raztopine za injiciranje:

Zdravilo morate uporabiti takoj po prvem predrtju gumijastega zamaška. Če ni uporabljeno takoj, so čas in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2–8 °C).

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju in razredčitvi zdravila glejte poglavje 6.3.

Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklena viala (iz stekla tipa I) z zamaškom iz brombutilne gume in kovinsko (aluminijasto) zaporko s polipropilensko ploščico. Viale zdravila Epirubicin Rivopharm so pakirane z zaščitnim plastičnim zunanjim ovojem ali brez njega.

Velikosti pakiranj:

1 viala s 5 ml (10 mg/5 ml)
1 viala z 10 ml (20 mg/10 ml)
1 viala s 25 ml (50 mg/25 ml)
1 viala s 50 ml (100 mg/50 ml)
1 viala s 100 ml (200 mg/100 ml)

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Intravenska uporaba: zdravilo Epirubicin Rivopharm je priporočljivo aplicirati po sistemu prosto tekoče intravenske infuzije fiziološke raztopine (glejte poglavje 4.2).

Intravezikalna uporaba: zdravilo Epirubicin Rivopharm morate pred uporabo razredčiti s sterilno vodo za injekcije ali 0,9 % sterilno fiziološko raztopino (glejte poglavje 4.2).

Raztopina za injiciranje ne vsebuje konzervansov in vsebino vial, ki morda ostane, morate takoj zavreči.

Smernice za varno ravnanje s citostatiki in njihovo odstranjevanje:

1. Če je treba pripraviti raztopino za infundiranje, mora to opraviti usposobljeno osebje v aseptičnih pogojih.
2. Priprava raztopine za infundiranje mora biti opravljena v zato namenjenem aseptičnem predelu.
3. Osebje mora nositi ustrezne zaščitne rokavice, očala, haljo in masko.
4. Potrebni so ustrezni previdnostni ukrepi, da bi preprečili naključen stik zdravila z očmi. Če zdravilo pride v oči, jih morate sprati z veliko količino vode in/ali 9 mg/ml raztopino natrijevega klorida. Potem je takoj potreben pregled pri zdravniku.
5. Če zdravilo pride v stik s kožo, prizadeti predel temeljito umijte z milom in vodo ali raztopino natrijevega bikarbonata. Vendar kože ne smete odrgniti, npr. z uporabo ščetke. Potem, ko snamete rokavice, si vedno umijte roke.
6. Če se raztopina polije ali izteče, uporabite raztopino razredčenega natrijevega hipoklorita (1 % razpoložljivega klora), po možnosti tako, da se vpije, in potem vodo. Vse materiale za čiščenje morate odstraniti, kot je opisano spodaj.
7. Noseče članice osebja ne smejo delati s citotoksičnimi zdravili.
8. Pri odstranjevanju predmetov (brizg, igel itn.), uporabljenih za pripravo in/ali razredčenje citotoksičnih zdravil, sta potrebna ustrezna skrb in upoštevanje previdnostnih ukrepov. Neuporabljeni zdravili ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Rivopharm Ltd.
17 Corrig Road
Sandyford
Dublin 18
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/08/00557/001-005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 10.10.2008

Datum zadnjega podaljšanja: 03.02.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14.02.2020